

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1899

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mardi 26 décembre 1899, à 1 heure

PAR

Marcel-Edmond LOISEL

Né à Rouen le 7 novembre 1874

Ancien externe des Hôpitaux

Médaille de bronze de l'Assistance publique.

LE FOIE DIPHTÉRIQUE

Président : M. HUTINEL, Professeur.

Juges : MM. { *LETULLE, Agrégé.*
ROGER, Agrégé.
MARFAN, Agrégé.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

IMPRIMERIE DES THÈSES

DE LA

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

OLLIER-HENRY

11 ET 13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

PARIS

1899

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1899

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mardi 26 décembre 1899, à 1 heure

PAR

Marcel-Edmond LOISEL

Né à Rouen le 7 novembre 1874

Ancien externe des Hôpitaux

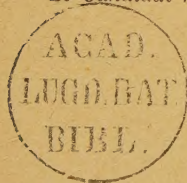
Médaille de bronze de l'Assistance publique.

LE FOIE DIPHTÉRIQUE

Président : M. HUTINEL, Professeur.

*Juges : MM. { LETULLE, Agrégé.
 { ROGER, Agrégé.
 { MARFAN, Agrégé.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.



IMPRIMERIE DES THÈSES

DE LA

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

OLLIER-HENRY

11 ET 13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

PARIS

1899

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	DEBOVE.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale	TERRIER.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale	BRISAUD.
	CHANTEMESSE.
Clinique médicale	POTAIN.
	JACCOUD.
	HAYEM.
Clinique des maladies des enfants	DIEULAFOY.
Clinique des maladies syphilitiques	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	FOURNIER.
Clinique des maladies nerveuses	JOFFROY.
	RAYMOND
	BERGER.
Clinique chirurgicale	DUPLAY.
	LE DENTU.
	TILLAUX.
Clinique ophtalmologique	PANAS.
Clinique des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchement	BUDIN.
	PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	DUPRÉ.	LEPAGE.	THIROLOIX.
ALBARRAN.	FAURE.	MARFAN.	THOINOT.
ANDRÉ.	GAUCHER.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
BONNAIRE.	GILLES DE LA	MENÉTRIER.	VARNIER.
BROCA Auguste.	TOURETTE.	MERY.	WALLICH.
BROCA André.	HARTMANN.	ROGER.	WALTHER.
CHARRIN.	LANGLOIS.	SEBILEAU.	WIDAL.
CHASSEVANT.	LAUNOIS.	TEISSIER.	WURTZ.
DELBET.	LEGUEU.	THIERY.	
DESGREZ.	LEJARS.		

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

MEIS ET AMICIS

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. BRUNON

Directeur de l'Ecole de Médecine de Rouen.
Membre correspondant de l'Académie de Médecine.

Veuillez accepter, mon cher Maître,
l'hommage de ce travail pour la continuelle
bienveillance et les excellents conseils que
vous avez toujours prodigués depuis le
début de nos études médicales.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE.

M. LE PROFESSEUR HUTINEL

Professeur de pathologie interne à la Faculté.
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Assistés.

INTRODUCTION

La diphtérie est une maladie contagieuse due au bacille découvert par Klebs et étudié par Loeffler.

Le bacille spécifique infecte un point de l'organisme, presque toujours une surface muqueuse, pharynx et voies aériennes de préférence, y détermine le développement d'une fausse membrane fibrineuse donnant lieu à une série de symptômes qui relèvent plutôt d'accidents mécaniques que de lésions spécifiques.

A côté de ces accidents mécaniques, existe tout un autre ordre de symptômes, qui révèlent l'atteinte profonde de l'organisme, soit que le bacille empoisonne l'économie par sa toxine seule comme on l'admettait couramment il y a peu de mois encore, soit que le bacille agisse lui-même en même temps que par sa toxine comme de récentes expériences et nécropsies tendraient à le démontrer.

Cette question de la diphtérie est un terrain fertile qui a fourni surtout dans ces quinze dernières années le sujet de nombreux et remarquables travaux aux clini-

ciens et aux thérapeutes aussi bien qu'aux anatomo-pathologistes et aux expérimentateurs.

Cependant dans l'histoire de l'infection diphtérique, il nous a paru qu'une complication, rare à la vérité, avait été passée sous silence, nous voulons parler du syndrome ictère et de sa pathogénie. Les lésions du foie lui-même n'ont fait l'objet que de courts aperçus dans les traités classiques et il n'existe à notre connaissance aucun travail d'ensemble sur ce sujet.

Sur les conseils de notre maître M. Richardière, nous avons entrepris l'étude de cette question qui fait le sujet de notre thèse.

Le poison diphtérique n'étant pas à beaucoup près ictérogène, nous serons obligé de rechercher la cause probable de cet ictère et il nous a paru nécessaire de relater les faits cliniques et d'élucider leur pathogénie à la lumière de l'anatomie-pathologique et de l'expérimentation.

C'est pourquoi un long paragraphe de notre travail est consacré à l'anatomie-pathologique et à l'expérimentation que nous eussions désiré encore plus complète, mais le temps nous a fait défaut pour remplir ce desideratum.

Parvenu au terme de nos études médicales, il est un devoir qu'il nous est particulièrement agréable de remplir envers tous nos anciens maîtres.

Nous remercions nos premiers maîtres à l'Ecole et dans les hôpitaux de Rouen : MM. les docteurs Cerné et François Hue qui nous ont enseigné les premiers élé-

ments de la clinique chirurgicale et surtout notre cher maître, M. le docteur Brunon qui a bien voulu s'intéresser tout particulièrement à nos études.

Que nos maîtres dans les hôpitaux de Paris, MM. les professeurs Grancher et Landouzy, MM. d'Heilly, Rendu, Marfan, Gilles de la Tourette et Delbet veuillent bien agréer l'hommage de notre profonde reconnaissance pour l'enseignement parfait qu'ils nous ont donné.

Nous avons conservé le meilleur souvenir de l'année que nous avons passée dans le beau service de M. le docteur Brault, chef des travaux d'anatomie-pathologique de la Faculté. Nous le remercions ici tout particulièrement de la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

M. le docteur Richardière, chef du service de la diphtérie à l'hôpital Trousseau a bien voulu nous accepter comme externe puis comme interne provisoire et nous sommes familiarisé à ses côtés avec la pratique de l'intubation du larynx et de la trachéotomie. Il nous a de plus permis d'utiliser ses nombreuses observations pour la rédaction de notre thèse.

M. le docteur Doléris, auprès duquel nous avons passé une année à la maternité de l'hôpital Boucicaut, nous a initié à l'art de l'obstétrique et de la gynécologie. Nous nous honorerons toujours d'avoir été son élève.

M. le docteur Tollemmer, chef du laboratoire Bretonneau a bien voulu nous accepter comme collaborateur et nous a procuré la facilité de mener à bien notre travail. Nous

lui en sommes reconnaissant ainsi qu'aux différents chefs de service de l'Institut Pasteur qui ont bien voulu nous aider de leurs conseils.

Nous remercions M. le professeur Hutinel du grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les auteurs qui ont étudié l'anatomie pathologique macroscopique et microscopique de la diphtérie sont d'accord pour reconnaître que le foie est toujours ou presque toujours lésé par l'infection.

Garnier, puis Bricheteau, dans les comptes-rendus du service de la diphtérie de l'hôpital Sainte-Eugénie, remarquent qu'au cours des autopsies, la glande biliaire paraît malade, plus grasse et souvent congestionnée.

Sanné, dans le dictionnaire encyclopédique des sciences médicales dit : « Le foie présente assez souvent des lésions qui se rencontrent d'ailleurs dans toutes les maladies qui altèrent profondément l'organisme : fièvres et certains empoisonnements. Ce sont la congestion à différents degrés et surtout la transformation grasseuse en totalité, en plaques, en îlots superficiels ou profonds. »

« J'ai observé un cas de périhépatite de la surface convexe du foie avec adhérences diaphragmatiques. »

A l'autopsie de malades morts de diphtérie, le foie est

généralement volumineux et présente l'aspect extérieur de la congestion ; il est rouge sombre, chez les malades qui ont succombé tout à fait au début de la diphtérie. Dans les cas ayant duré plus longtemps, il est pâle, souvent marbré de plaques blanc jaunâtre, témoignant d'une surcharge graisseuse. A la coupe de l'organe il ne s'écoule pas de liquide, sauf dans le stade précoc de congestion où l'on voit alors suinter un sang noirâtre et poisseux.

Au microscope on est frappé dès le début, de la dilatation des capillaires et de l'infiltration graisseuse de leurs cellules endothéliales et des cellules hépatiques. Il s'agit d'une infiltration et non d'une dégénérescence des cellules hépatiques, car celles-ci restent vivantes, leur protoplasma ne se modifie pas, leur noyau continue à se bien colorer ; cependant, dans quelques cas, leur volume est notablement diminué. La surcharge graisseuse peut être péri-portale ; elle peut être péri-sus-hépatique ou encore occuper toute l'étendue du lobule. On peut rencontrer des amas de cellules embryonnaires formant soit des nodules dans le tissu conjonctif des espaces portes, soit des manchons péri-vasculaires, soit des trainées diffuses au milieu du tissu conjonctif. Ces amas embryonnaires ne paraissent pas en rapport avec la présence de microbes, car on n'en a pas encore trouvé sur les coupes de foies diphtériques qui ont été examinées (1). Toutefois,

(1) BOURGES. La diphtérie, 1 vol., Charcot-Debove.

nous devons ajouter que presque constamment, de petits cubes de foie, prélevés aseptiquement et avec toute la rigueur scientifique possible au milieu de la masse hépatique et laissés dans du bouillon placé à l'étuve pendant quarante-huit heures ont donné naissance à des colonies microbiennes. A côté des microbes habituels, streptocoques, staphylocoques dont la présence était due sans doute à une erreur de technique, il s'y est développé du bacille de Loeffler, long, typique, présentant après son immersion dans le brun de Bismarck, la réaction caractéristique des globules polaires; et d'ailleurs la culture injectée au cobaye a déterminé la production de l'œdème classique et la mort du cobaye en trente-six ou quarante-huit heures ce qui atteste la virulence du bacille.

Les vaisseaux du foie contiennent un grand nombre de leucocytes. Les canaux biliaires présentent leur aspect habituel. Exceptionnellement nous avons noté du catarrhe en particulier dans un des cas qui se sont accompagnés d'ictère, ce qui nous permettra ainsi que nous le dirons plus loin, d'établir une théorie pathogénique de l'ictère.

D'autre part, M. Labadie-Lagrave, dans sa thèse inaugurale sur les complications cardiaques de la diphtérie donne un résumé de vingt-quatre observations dont vingt-deux sont suivies d'autopsie. Dans ce nombre, il est noté trois fois des thromboses capillaires hépatiques et un état graisseux du foie marqué. Une observation entre autres est particulièrement instructive; il s'agit d'une di-

phtérie prolongée avec diphtérie bronchique et broncho-pneumonie secondaire ayant déterminé la mort au deuxième jour : « Le foie mesure vingt centimètres de longueur sur douze de largeur et huit d'épaisseur au niveau de la partie supérieure du lobe droit. »

« On constate dans cet organe une lésion singulière qui n'a pas été signalée que je sache. Elle consiste en une série de petits points de couleur verdâtre disséminés à la surface et dans le parenchyme même de l'organe. Ces points verdâtres du volume d'un grain de mil, de forme assez régulièrement arrondie paraissent dus à des thromboses capillaires. L'examen microscopique montre les cellules hépatiques peu altérées, sauf un certain degré de dégénérescence graisseuse ; sous le champ de l'instrument on retrouve un très grand nombre de petits cristaux de cholestérine.

« Les vaisseaux capillaires sont légèrement altérés. On constate, en certains points, des amas de leucocytes devenus granuleux, contre leurs parois. A côté de ces leucocytes on aperçoit des détritits de globules sanguins profondément altérés.

« Les ramifications de la veine porte contiennent en certains endroits des coagulums sanguins ; partout ailleurs le liquide dont elles sont remplies est diffluent et de coloration lie de vin très foncée, »

M. Ledoux-Lebard a noté des troubles vaso-moteurs quelquefois très accusés dans le foie. La dilatation du réseau capillaire intra-alvéolaire, bourré de globules rou-

ges avec aplatissement des trabécules hépatiques donne à l'observation la sensation du foie cardiaque congestif. Sur des foies de cobaye inoculés par M. Ledoux-Lebard avec la toxine diphtérique, surtout lorsque cette inoculation se fait à petites doses répétées, on observe des lésions d'une intensité incroyable. Mais elles ne sont pas généralisées; elles occupent certains lobules à l'exclusion d'autres et ne se rencontrent pas toujours. Elles coexistent avec des zones d'infiltration embryonnaire intra et extra-lobulaires; les premières constituent de véritables nodules infectieux disloquant une partie du lobule; les secondes sont surtout développées au pourtour des vaisseaux, au niveau des espaces lymphatiques. Dans d'autres circonstances au contraire, ce sont les lésions dégénératives cellulaires qui dominent, la cellule étant transformée en tout ou en partie, en un bloc réfringent avec ou sans noyau colorable. Ces dernières lésions, elles aussi, sont irrégulières, frappant tout l'ensemble ou une partie d'un lobule, souvent disposées le long d'une travée circulaire.

Pour M. Oertel, le foie toujours malade présente des hémorragies capillaires siégeant sous la capsule et plus rarement dans le tissu conjonctif profond; mais le plus souvent il existe surtout une dilatation considérable des capillaires, le tissu conjonctif péri-lobulaire est aussi atteint, il est semé de petites cellules embryonnaires, enfin dans la cellule hépatique on trouve aussi des lésions de dégénérescence (1).

(1) OERTEL. Centralblatt für Bact. 1891.

Ainsi donc tous les auteurs sont d'accord pour admettre que le foie est intéressé presque constamment dans la diphthérie, soit dans son tissu conjonctif, soit dans sa substance noble, la cellule hépatique.

Dans les examens que nous avons faits de nombreuses autopsies de diphthérie nous avons pu confirmer ces données et rarement nous avons trouvé le foie tout à fait sain. Il ne saurait d'ailleurs en être autrement étant donné ce que nous savons de la physiologie normale et pathologique de la glande hépatique. Le foie ayant une action élective sur les poisons exogènes et endogènes, cela explique la fréquence des altérations de cet organe à la suite des intoxications et des infections aiguës et chroniques. Il arrête les microbes introduits dans la circulation générale par inoculation sous-cutanée. Les expériences de Wérigo, faites pour étudier la plagocytose au cours de l'infection charbonneuse, montrent en effet que les cellules du foie arrêtent et englobent très rapidement un grand nombre de microbes.

Pour M. Roger, qui a repris la question, en la résumant, le foie diphthérique offre des traces d'une hyperémie plus ou moins accentuée. Le système vasculaire sous-hépatique est dilaté. Il y a accumulation de cellules embryonnaires dans les espaces portes.

EXPÉRIMENTATION

La littérature médicale est relativement peu riche en éléments concernant l'état du foie dans les expérimentations entreprises au sujet de la diphtérie. Nous avons vainement cherché des descriptions détaillées des lésions de cet organe dans les différentes publications françaises et étrangères. Serait-ce que ce point particulier n'offre aucun intérêt ou n'est-ce pas plutôt que le bacille ou la toxine diphtérique ne sont donc pas les réactifs de choix pour permettre d'interroger la résistance du foie. Nous nous rangerons d'autant plus volontiers à cette dernière hypothèse que dans les diverses inoculations que nous avons tentées et que nous eussions désiré plus nombreuses, les lésions ont été à peu de chose près, les mêmes que dans d'autres expériences entreprises avec les autres maladies infectieuses. Ceci prouve une fois de plus que dans les infections ce n'est pas tant la qualité que la quantité et surtout la durée de l'action du microbe ou de sa toxine qui détermine la diversité et le degré des lésions.

MM. Roux et Yersin qui sont les premiers à avoir publié les résultats de leurs expériences bien conduites, concluent que dans l'inoculation sous-cutanée au lapin, de cultures en bouillon de bacille de Loeffler, le foie est friable et présente une teinte jaune ; il est le siège d'une dégénérescence graisseuse. L'injection intra-veineuse de culture pure, de bacille de la diphtérie donne les mêmes résultats. Chez le cobaye au contraire, la dégénérescence des cellules hépatiques fait plus souvent défaut.

Rarement ces deux auteurs ont pu déceler la présence dans le parenchyme des organes examinés des bacilles diphtériques. Quelques cas sont douteux, ce qui tient à des déficiences particulières de l'expérience signalées par les auteurs et dans le détail desquelles il ne nous appartient pas d'entrer. Une seule fois chez un cobaye pendu après la sixième heure, la pulpe du foie a donné une culture qui a pu être inoculée positivement à un autre cobaye.

MM. d'Espine et Marignac, Cornil et Babès ont surtout attiré l'attention sur la dégénérescence des cellules hépatiques. M. Babès dans les archives de Virchow (1), note également la dégénérescence graisseuse avec aspect hyalin, vitreux des endothéliums vasculaires qui sont hypertrophiés et desquamés dans la lumière du vaisseau avec modifications karyokinétiques des noyaux.

MM. Tigré, Letzerich et Popesco qui ont repris les expériences de Babès, ont surtout insisté sur les lésions

(1) Archives Virchow, mars 1890.

dégénératives de la cellule hépatique en même temps que sur la sclérose péri-portale qui paraît dans quelques cas très avancée.

Cohn et Zahn décrivent en détail les lésions histologiques du foie chez un lapin inoculé dans la conjonctive sacrifiée, avec une culture de Loeffler datant de trois jours. L'animal après avoir présenté quelques troubles insignifiants les deux premiers jours, commence à manifester de l'inquiétude le troisième jour, puis une répugnance pour les aliments. Au cinquième jour, l'animal tapi dans un coin, est paralysé et la mort arrive au huitième jour.

« La plupart des cellules du parenchyme sont gonflées, pâles et granuleuses, en partie infiltrées avec de petites gouttes graisseuses. Beaucoup de lobules renferment de petits foyers inflammatoires arrondis ; ceux-ci renferment des cellules hépatiques plus ou moins détachées de leur liaison ; leur noyau est devenu en partie pâle et en partie proliféré et entouré de protoplasma fortement pigmenté. Entre les cellules, à l'intérieur des capillaires intra-lobulaires, il se trouve des leucocytes mono et polynucléaires.

« Tous les noyaux semblent composés d'un amas de grains hyalins d'un diamètre de 2 à 4 μ . Les cellules endothéliales en voie de prolifération à l'intérieur de ces vaisseaux sont souvent tellement gonflées qu'elles ont un volume plus grand que celui des cellules hépatiques, elles sont arrondies ou ovales avec des limites précises, un protoplasma homogène et un noyau très augmenté de

volume ou pour mieux dire une masse chromatique composée de grains hyalins fortement colorés, disposés parallèlement comme d'une manière rayonnée. Il semble que de pareilles formations peuvent prendre naissance aussi dans les cellules hépatiques. En tout cas, on reconnaît à la périphérie des foyers, beaucoup de cellules hépatiques plus petites et pourvues de plusieurs noyaux fortement colorés.

D'autres foyers semblables de prolifération renferment quelques cellules gonflées et pourvues de belles figures karyothinétiques qui paraissent provenir des endothéliums; les capillaires sont ainsi remplis par les cellules endothéliales proliférées, par quelques leucocytes, et par une masse granuleuse jaunâtre; en même temps les capillaires de la périphérie des foyers sont remplis de leucocytes.

MM. Dubief et Brühl, dans le but de rechercher le degré de virulence d'une culture de bacille de Loeffler avaient injecté sous la peau d'un cobaye, un centimètre cube de cette culture (dose massive dans l'espèce). L'animal mourut au bout de vingt-quatre heures d'une syncope après avoir présenté un affaiblissement progressif. L'autopsie montra les grosses lésions ordinaires de la diphtérie expérimentale, œdème au point d'inoculation, augmentation de volume et congestion énorme des capsules surrénales, épanchement des plèvres, hémorrhagie pancréatique.

Le foie de ce cobaye présentait à l'œil nu, superficiel-

lement des taches pâles, mal limitées, d'étendue variable, depuis un petit grain de sable jusqu'à une grosse lentille. Une coupe perpendiculaire, faite au niveau de ces plaques, montrait que la lésion envahissait l'épaisseur de l'organe sous forme d'îlots plus ou moins décolorés. Nous détachâmes par le grattage quelques cellules hépatiques au niveau de cette lésion et un examen en fut pratiqué immédiatement dans l'eau sans le secours d'aucun réactif. Ces cellules avaient perdu leur forme normale, les angles étaient arrondis ; le noyau était refoulé à la périphérie et une bonne partie du protoplasma était remplacé par une sorte de vacuole qui ne présentait pas du tout l'aspect d'un globule graisseux.

Sa réfringence était à peu près égale à celle de la partie saine de la cellule, elle ressemblait assez aux vacuoles qu'on voit dans les infusoires.

A cet examen superficiel, il nous a paru que cette altération ne répondait pas aux lésions décrites dans les ouvrages classiques. Nous avons alors parcouru les plus importants mémoires publiés sur cette matière, depuis les mémoires de MM. Roux et Yersin jusqu'au mémoire de M. Babès qui est le travail le plus complet sur les lésions parenchymateuses de la diphthérie expérimentale.

Tout d'abord, nous avons cherché à établir si la lésion que nous avions sous les yeux était une dégénérescence graisseuse. L'observation nous a montré qu'il n'en était rien, car les vacuoles cellulaires ne sont colorées par aucun des réactifs de la graisse; elles sont restées insensi-

blés à l'acide osmique, au bleu de quinoléine, à l'induline, enfin sur les coupes qui avaient passé dans un mélange d'alcool et d'éther, elles présentaient le même aspect que sur celles qui n'avaient pas été soumises à l'action de ce réactif. D'ailleurs sur les coupes consacrées à l'examen microbiologique, la lésion n'a été colorée par aucune des teintures d'aniline usuelles.

Sur les coupes du foie, examinées à un faible grossissement on voit deux aspects différents tout à fait ; d'une part, des portions parfaitement saines et d'autre part des îlots tranchant par leur aspect vitreux sur le reste de la coupe.

Cette dernière portion examinée à un plus fort grossissement nous a montré la lésion de la cellule hépatique. La presque totalité du protoplasma cellulaire est occupée par une masse généralement arrondie, mais non pas globuleuse ; son contour apparaît comme une ligne noire et est quelquefois légèrement festonnée. Cette masse ne colore par aucun des réactifs usuels ; elle reste insensible à l'acide picrique, au carmin, à l'acide osmique. Sa réfringence est faible et elle ne contient pas de cristaux d'acides gras ; elle est homogène et ne renferme pas de granulations.

Elle est entourée d'une mince bande de protoplasma dont elle n'est séparée par aucune apparence de membrane ; en un point de cette bande protoplasmique, on trouve le noyau refoulé à la périphérie de la cellule.

Cette lésion ne présente pas dans le lobule hépatique

une systématisation caractéristique et on la trouve aussi bien au niveau des espaces portes qu'au centre du lobule.

En d'autres points, on ne peut même plus trouver vestige d'une cellule hépatique, et l'altération à l'aspect d'une masse vitreuse dans laquelle se voient seulement quelques débris de protoplasma, des noyaux déformés et de légères suffusions hémorragiques ; en ces points il n'y a pour ainsi dire plus trace de la structure lobulaire du foie. En somme c'est une sorte de nécrobiose en foyers disséminés.

Il nous paraît évident qu'on a aussi sous les yeux deux degrés différents de la même lésion, c'est-à-dire une destruction progressive du protoplasma aboutissant à une nécrobiose de l'organe, avec cette particularité que c'est le noyau de la cellule qui est la dernière partie détruite, et que la lésion n'est pas généralisée à tout l'organe, mais en foyers distincts.

L'examen bactériologique fait par les méthodes usuelles n'a décélé la présence d'aucun microorganisme.

Quelle est la nature de cette lésion ? Nous avons déjà dit qu'elle ne se colore pas par le carmin, ni par les réactifs, de la graisse et pour trouver une explication, nous avons cherché dans les autres organes principalement dans le rein. Nous avons trouvé une lésion dans les glomérules, en tous points semblable au point de vue de ses réactions négatives vis-à-vis des colorants à celle de la cellule hépatique. Cette lésion glomérulaire a déjà été

décrite par MM. Cornil et Ranvier dans la néphrite diphtéritique humaine : on trouverait d'après ces auteurs, des boules colloïdes dans les glomérules, ces boules colloïdes se retrouvent dans l'épithélium et dans la lumière des tubes contournés. Dans notre observation, l'épithélium des reins ne présentait pas cette altération, peut-être en raison de la rapidité de l'évolution de la maladie ; et d'autre part, les boules existant dans les glomérules ne présentaient pas dans notre cas les réactions de la matière colloïde.

Nous croyons donc avoir eu affaire à une dégénérescence spéciale de la cellule hépatique, qui est peut-être une variété de dégénérescence vitreuse.

Nous avons entrepris une série d'expériences dans le but de nous rendre compte des lésions histologiques de la cellule hépatique et des conduits biliaires au cours de la diphtérie expérimentale, pensant y trouver les conditions déterminantes de l'apparition de l'ictère.

Nos expériences, au nombre de douze, ont porté sur des lapins et non sur des cobayes, le foie de ces derniers étant moins sensible à l'action du poison diphtérique que la glande biliaire du lapin.

Nous avons pris pour guide les expériences de Babès, sur le même sujet, et nous avons adopté le plus souvent le même mode d'introduction du toxique, c'est-à-dire l'inoculation sous-cutanée dans le tissu cellulaire de l'abdomen.

Dans un cas, nous avons scarifié la vulve d'une lapine, pour y déterminer l'apparition d'une diphtérie vulvaire.

Dans deux autres cas, nous avons injecté dans la veine marginale de l'oreille du lapin un filtrat de culture de Laffler.

Nous tenons à remercier ici MM. Lahbey et Chaillous des conseils qu'ils nous ont donnés pour cette partie de notre thèse.

EXPÉRIENCE I.

7 mars. Lapin inoculé par scarification de la muqueuse vulvaire.

Localement. — Guérison au troisième jour.

Etat général. — Animal de plus en plus faible, tremblements, amaigrissement.

22 mars. — Respiration accélérée. Ne mange plus.

Mort le 27 mars.

Foie. — Cellules hépatiques sont plus pâles que normalement avec des contours moins nets et des noyaux très peu colorés.

Le tissu conjonctif interstitiel est en état de prolifération, avec beaucoup de cellules embryonnaires autour des canalicules biliaires.

A l'intérieur des artérioles, les leucocytes sont multipliés au point de remplir complètement la lumière du vaisseau, tandis que les endothéliums sont gonflés aussi. Elles renferment outre les globules rouges des masses d'une substance homogène gris aunâtre.

EXPÉRIENCE II.

Lapin inoculé le 23 Mars. Mort 7 jours après l'infection au milieu de phénomènes convulsifs.

Les altérations organiques sont moins prononcées. Sous le microscope on reconnaît cependant une prolifération évidente des cellules hépatiques; parmi ces altérations, il convient de signaler des amas formés par des cellules plus petites et plus fortement colorées avec un gros noyau ou même quelquefois deux petits noyaux. Les cellules endothéliales de capillaires intra-lobulaires dilatés sont aussi gonflées ou montrent des phénomènes de prolifération.

EXPÉRIENCE III.

Lapin inoculé le 3 avril. Pas de réaction appréciable le premier jour. Puis l'animal ne mange plus et reste blotti dans un coin.

Mort cinq jours après l'inoculation.

Foie. — Congestion et augmentation de volume du foie.

Les cellules hépatiques sont pigmentées, autrement peu altérées.

Les altérations du système vasculaire sont au contraire particulièrement frappantes.

Autour des ramifications dilatées de la veine porte, il se trouve çà et là des agglomérations de leucocytes. Au voisinage de tous ces foyers, l'on constate souvent des groupes de cellules hépatiques qui paraissent pâles et homogènes, jaunâtres, sans noyaux, n'ayant plus la même disposition, présentant un peu l'apparence que ce que Hanot a appelé la dislocation de la travée hépatique. Parmi ces éléments on reconnaît une agglomération de leucocytes polynucléaires et une fragmentation des noyaux des endothéliums gonflés. Principalement, il y a une prolifération diffuse de ces éléments. Les capillaires intra-lobulaires sont dilatés, remplis avec du sang, des leucocytes multipliés et des cellules endothéliales gonflées et proliférées.

EXPÉRIENCE IV.

Lapin inoculé. Mort au quatrième jour. Phénomènes fébriles.

Foie. — Augmenté de volume et congestionné.

Dans les vaisseaux du foie on constate outre les globules rouges, de grandes quantités de corpuscules brillants, arrondis,

d'un diamètre de 3 μ disposés en amas irréguliers et une multiplication des leucocytes mono et polynucléaires.

Dans plusieurs endroits des segments périphériques des lobules hépatiques, les capillaires remplis avec du sang renferment des endothéliums gonflés, tandis que dans leur gâines, il existe une agglomération de cellules embryonnaires.

Les corpuscules ci-dessus mentionnés, colorés en rouge intense par la fuchsine remplissent par place la lumière des capillaires intralobulaires dilatés; les mêmes corpuscules formant des groupements denses se rencontrent aussi en grande quantité dans les vaisseaux plus grands.

Les cellules hépatiques arrangées d'une manière très irrégulière sont en partie très augmentées de volume, pourvues d'un noyau très grand ou double.

EXPÉRIENCE V

Lapin inoculé. Mort au bout de quinze jours,

Foie. — Altérations très prononcées du système vasculaire, Les endothéliums des capillaires intra-lobulaires sont en voie de prolifération très énergique. Pour la plupart ils sont détachés de la paroi et devenus libres en partie dans la lumière du vaisseau, ils la remplissent parfois en totalité.

Dans certains endothéliums augmentés, on reconnaît difficilement la forme d'étoile de la substance chromatique, tandis que dans d'autres il apparaît beaucoup de figures étoilées composées presque de parties arrondies et bourgeonnantes. Dans d'autres cellules, il est plus difficile de se prononcer sur l'importance de la substance chromatique massive qui occupe la plus grande partie de la cellule. Il s'agit ici de formations chromatiques arrondies ou en forme de bourgeons, lesquelles semblent cependant irrégulières et confondues ensemble.

Les corpuscules chromatiques d'un diamètre de 2 à 3 μ .

ont un aspect hyalin; mais ils sont d'habitude d'une couleur plus foncée que les foyers chromatiques du noyau.

EXPÉRIENCE VI.

Lapin inoculé. Mort au vingtième jour.

Les altérations vasculaires prédominent considérablement ici. Dans nombre d'endroits les endothéliums des capillaires sont tellement gonflés qu'ils peuvent être confondus avec les cellules hépatiques. Dans d'autres cas, il se trouve en outre, des leucocytes dont les noyaux ont éprouvé aussi des altérations caractéristiques. Ces altérations nucléaires semblent être de nature karyolinéique.

Les petites cellules fournies en majorité par des leucocytes polynucléaires semblent souvent colorées d'une manière plus uniforme, pourtant d'habitude, elles sont plus homogènes.

EXPÉRIENCE VII.

Lapin inoculé. Mort six jours après l'infection.

Foie. — Augmenté de volume et hypérémique. Les vaisseaux du foie sont dilatés et remplis avec du sang; la paroi des vaisseaux et les cellules hépatiques se colorent bien difficilement.

EXPÉRIENCE VIII.

(Lapin inoculé. Mort au douzième jour.)

Foie. — Augmenté de volume. Couleur brun jaunâtre très manifeste. Cellules hépatiques en voie de prolifération évidente, ayant des noyaux de grandeur inégale fortement colorés. A côté de grandes cellules avec un gros noyau, il s'en trouve beaucoup d'autres avec deux petits noyaux fortement colorés.

EXPÉRIENCE IX.

Lapin inoculé avec un filtrat obtenu avec les organes d'un lapin mort de diphtérie.

Mort en cinq jours.

Au lieu d'inoculation. Œdème classique résistant, blanchâtre.

Cellules du foie en grande partie pâles, uniformément colorées, à noyau à peine visible.

Les cellules du tissu conjonctif sont un peu gonflées et un peu plus colorées.

EXPÉRIENCE X

Lapin inoculé dans la veine marginale de l'oreille avec 75 centigrammes de filtrat de culture ancienne.

Mort le soir.

Foie. — Gros, brunâtre et flasque. Les cellules hépatiques sont à peine reconnaissables ; à leur place on aperçoit des masses pigmentaires à peine colorées et de nombreux noyaux aux contours peu colorés.

Les vaisseaux intralobulaires dilatés sont remplis de sang et de granulations colorées.

EXPÉRIENCE XI.

Lapin. — Inoculation dans la veine de l'oreille de 50 centigrammes de filtrat.

Mort en 20 heures.

Foie. — Le tissu interstitiel est peu modifié. Le parenchyme glandulaire est altéré au plus haut degré. Ce n'est qu'à la péri-

phérie que l'on reconnaît encore les restes du réseau cellulaire des lobules dont la partie centrale est très altérée. Les cellules ne conservent plus leurs relations réciproques, elles sont gonflées, arrondies, jaunâtres, brillantes ou grenues, sans noyau appréciable tandis que leur protoplasma est en voie de destruction.

EXPÉRIENCE XII.

Lapin inoculé avec une culture vieille de 24 jours.

Mort au vingt-et-unième jour.

Foie. — Vaisseaux sensiblement dilatés et contenant beaucoup de fibrine hyaline et de globules rouges. Les endothéliums des vaisseaux intra-lobulaires sont considérablement gonflés et renferment souvent des leucocytes polynucléaires.

Dans certains endroits, il se trouve à l'intérieur des lobules hépatiques, des vaisseaux capillaires très dilatés tandis que les cellules hépatiques paraissent isolées, comprimées, d'une couleur jaunâtre et souvent dépourvues de noyau.

Par places, on reconnaît de nombreux foyers à l'intérieur des lobules, provenant de l'agglomération des leucocytes et des endothéliums gonflés à l'intérieur des capillaires. Dans le reste de l'organe, les cellules hépatiques sont fragmentées et renferment beaucoup d'amas jaunâtres, brillants, irréguliers, tandis qu'on peut à peine reconnaître les noyaux.

Dans le tissu interstitiel, il y a beaucoup de tissu de granulation autour des vaisseaux et des conduits biliaires.

LÉSIONS DU FOIE DANS LA DIPHTÉRIE AVIAIRE

Nous n'avons pas l'intention d'aborder ici la question de l'identification de la diphtérie aviaire et de la diphtérie humaine, bien que cette identification paraisse reposer sur des faits indiscutables, et nous nous bornerons à consigner ici les résultats de quelques expérimentations entreprises par Popesco sur la diphtérie des pigeons.

Cet auteur (1) a examiné avec le plus grand soin le foie de deux pigeons auxquels il avait communiqué la diphtérie par inoculation sous-cutanée de culture pure de Loeffler en bouillon.

Premier pigeon :

Le foie est atteint de dégénérescence graisseuse; presque chaque cellule en renferme plusieurs gouttes, tandis que les noyaux sont devenus pâles et les vaisseaux interlobulaires dilatés. Les artères aussi sont gor-

(1) POPESCO, *Thèse*, Bucharest, 1894.

gées de sang et renferment par places des bacilles qui répondent à ceux de Loeffler. Dans la paroi de certains vaisseaux portes, plus grands, on voit des pertes de substance sous la forme de dilatations sinueuses.

A beaucoup d'endroits on reconnaît facilement qu'une partie de la paroi est encore conservée, bien limitée et colorée, tandis que, d'une manière presque brusque, il apparaît un tissu formé de granulations brillantes dans lequel on aperçoit encore une couche élastique ondulée de la paroi de la veine. Tandis que dans la paroi conservée de la veine on ne peut pas reconnaître de bactéries, celles-ci se sont accumulées en nombre appréciable aux limites de la perte de substance.

Deuxième pigeon :

Foie très hyperémique. Autour des vaisseaux interstitiels il se trouve une zone d'un tissu particulier composé de cellules polygonales rappelant l'arrangement des cellules hépatiques. Ces cellules, plus petites, sont uniformément colorées.

Les vaisseaux intralobulaires sont remplis de sang avec beaucoup de leucocytes pourvus de noyaux fragmentés.

Les cellules hépatiques sont très pâles, faiblement colorées. Quelquefois, par places, on constate la présence de bacilles.

A ce propos, MM Cornil et Mégnin font remarquer que la diphtérie aviaire, constituant un processus parfois assez lent, elle se complique de tuberculose, et on a souvent pris comme appartenant à la diphtérie des îlots

semi-transparents ou des zones superficielles du foie qui doivent être rapportées à de la tuberculose.

Sur les coupes du foie colorées par le procédé d'Erlich, tandis que les bacilles de la diphtérie se décolorent, les bacilles tuberculeux restent colorés et se trouvent dans des cellules volumineuses.

Nous devons ajouter, avant de terminer ces détails de pathologie comparée, que les expérimentations chez le chien, ont souvent déterminé de l'ictère, coïncidant avec des troubles gastro-intestinaux.

CLINIQUE

L'ictère est un syndrome que caractérisent la coloration des téguments et des muqueuses par les pigments normaux ou modifiés de la bile et par la présence de ces mêmes pigments dans les urines.

C'est une complication rare de la diphtérie, si l'on en juge par le silence des auteurs sur cette question.

En effet, c'est à peine si en compulsant la bibliographie de la diphtérie, on trouve mentionnée de temps à autre la présence de l'ictère au cours de cette maladie. Nous-même avons interrogé à ce sujet les différents chefs de service titulaires qui se sont succédés dans les pavillons de diphtérie de l'hôpital des Enfants et de l'hôpital Trousseau, et nous avons pu acquérir la conviction que l'ictère est une complication exceptionnelle.

Pourtant, Ormerod a vu, en 1861, à Brighton une épidémie de diphtérie et a observé à plusieurs reprises un état gastrique prononcé avec une teinte ictérique de la peau. Cet auteur ne cite aucune observation et ne rapporte pas d'autopsie.

M. Talamon, en 1878, communique à la Société anatomique une observation très intéressante de diphtérie infectieuse avec diphtérie œsophagienne, albuminurie et ictère. Nous la rapporterons entièrement.

OBSERVATION I.

L... Marie, 2 ans et demi, entre à Sainte-Eugénie le 10 octobre 1878, dans le service de M. Triboulet.

Cette enfant, d'une bonne santé habituelle, est malade depuis huit jours. Début par abattement, fièvre, gêne de la déglutition. Au bout de quatre ou cinq jours, on consulte un médecin qui reconnut une angine couanneuse et ordonna un vomitif. Il y a deux jours, la mère remarqua que les conjonctives et la figure de l'enfant étaient un peu jaunes, en même temps que les urines étaient rougeâtres, très foncées. Il y a en même temps des troubles gastro-intestinaux marqués. Depuis hier matin, la toux est devenue rauque et la voix s'est éteinte; cette nuit, accès de suffocation.

On apporte l'enfant à la période d'asphyxie commençante. Coloration ictérique de la face et des conjonctives; la teinte jaune est moins appréciable sur le reste du corps. Il n'y a pas de gonflement cervical et on ne trouve de ganglions engorgés, ni sous le rebord maxillaire, ni le long du cou. Les amygdales sont volumineuses, se touchant presque; toute l'arrière-gorge est couverte de fausses membranes épaisses. Voix et toux éteintes; respiration sifflante, tirage abdominal. Le murmure vésiculaire s'entend à peine. Trachéotomie. Les urines sont fortement colorées et présentent un reflet verdâtre à la surface. L'acide nitrique donne un précipité floconneux d'albumine qui se colore en vert par le pigment biliaire.

L'enfant meurt le lendemain matin à 5 heures, 14 heures après la trachéotomie.

Autopsie 24 heures après la mort.

Pharynx et larynx tapissés de fausses membranes grisâtres épaisses et adhérentes. La fausse-membrane se prolonge dans l'œsophage. Elle adhère intimement à la muqueuse dans le quart supérieur et s'enlève plus facilement dans les trois quarts inférieurs.

La muqueuse stomacale est d'apparence normale. Celle du duodénum est grisâtre, L'orifice du canal cholédoque n'est pas obstrué ; le canal lui-même paraît normal. La vésicule biliaire renferme une certaine quantité de bile verte. Le foie est de consistance et de volume ordinaires ; il est de couleur violacée.

M. Talamon fait suivre sa communication des réflexions suivantes : « Quant à l'ictère, c'est un phénomène tout à fait exceptionnel. M. Sauné, dans son traité de la diphtérie, n'en fait même pas mention. Or, dans notre cas, nous avons affaire à un ictère biliphéique et non à un ictère hémaphéique, la réaction de l'urine était caractéristique. Bien que nous n'ayons pas trouvé le canal cholédoque obstrué par le bouchon muqueux indiqué par Virchow, il peut se faire qu'il l'ait été passagèrement à un moment donné. On peut penser aussi que la diphtérie a porté cette fois par exception son action sur le foie au même titre qu'elle le fait habituellement sur le rein pour produire de l'albuminurie.

OBSERVATION II.

Cette observation concerne un adulte et nous a été fournie par M. Feit, interne à l'hôpital de Versailles.

G... Albert-Paul, 34 ans, employé de commerce.

— Marié. Deux enfants.

Antécédents héréditaires. — Rien à signaler.

Antécédents personnels. — Rougeole, scarlatine. Fièvre typhoïde à 18 ans, suivie d'ictère.

Marié à 26 ans. Alcoolique.

A perdu un enfant de diphtérie il y a quatre jours.

Entre pour une angine suspecte.

Depuis deux jours, se plaint de mal de gorge, difficulté de la déglutition, inappétence, malaise général.

Etat à l'entrée le 13 mai 1897.

Malade affaibli. Voix nasonnée.

La muqueuse de l'isthme est hyperémiee.

Sur l'amygdale gauche. — Deux plaques blanc grisâtre qui se prolongent sur les piliers postérieurs, allant jusqu'à la luette.

Sur l'amygdale droite. — Deux points pseudo membraneux.

Adénopathie douloureuse bi-latérale.

15 mai. — Même état local. Malade fatigué. Albuminurie légère.

16 mai. — Les fausses membranes ont encapuchonné la luette.

L'examen bactériologique donne une diphtérie associée, Laffler et streptocoque. Injections de 20 centimètres cubes de Roux.

Le malade se plaint de courbature dans les masses musculaires du mollet. Les muscles gastrocnémiens sont douloureux à la pression.

Douleurs articulaires au niveau du genou et du cou-de-pied.

Douleur spontanée dans l'hypocondre droit.

19 mai. — Teinte subictérique des conjonctives et de la cornée.

Urines foncées. Les pigments biliaires apparaissent.

Douleur à la pression au niveau de la région hépatique.

20 mai. — Ictère plus foncé ; urobilinurie et albuminurie plus abondante. Réaction de Gmelin caractéristique.

Le malade se plaint de céphalalgie violente et n'a pas dormi de la nuit. Ne prend que du lait.

Cœur un peu mou. Injection caféine, 50 centimètres cubes en deux fois. Localement. Il n'existe plus qu'un point blanchâtre sur chaque amygdale.

22 mai. — Urines noirâtres. Dépôt abondant.

Pigments normaux et anormaux.

Epistaxis assez abondante. Foie douloureux et gros.

Teinte ictérique aussi prononcée.

23 mai. — Malade de plus en plus faible. Délire.

24 mai. — Mort.

Autopsie. — Poumons congestionnés.

Cœur dilaté. Paroi ventriculaire droite peu épaisse. Couleur jaune pâle.

Foie, 1740 grammes, gras, parsemé de taches blanchâtres que l'on voit pénétrer profondément à la coupe.

Le canal cholédoque est rempli d'un magma muqueux, qui laisse difficilement passer la bile.

Les matières contenues dans l'intestin sont semi-liquides et d'une couleur grisâtre.

L'examen microscopique n'a pas été fait.

OBSERVATION III. — (Personnelle).

Renaud André, 3 ans. Entre le 5 avril, 11 heures matin, pavillon Bretonneau.

Malade depuis dix jours. Tirage depuis deux jours. A son entrée, toux et voix éteinte.

Vomissements, diarrhée, état gastro-intestinal prononcé.

Pas de maladie antérieure, ni de contact d'enfant malade.

Intubation d'urgence pour asphyxie menaçante.

Injection de 20 centimètres cubes de Roux.

Examen de la gorge.

Sur l'amygdale droite, fausse membrane qui recouvre l'amygdale tout entière.

Sur l'amygdale gauche, fausse membrane étendue qui se prolonge sur le pilier postérieur de ce côté.

Muco pus qui tapisse le pharynx et paraît venir du nasopharynx.

Léger écoulement séreux par les narines. Température, 39°.

On sent de chaque côté un ganglion sous-angulo maxillaire.

Diagnostic clinique : angine diphtérique avec croup.

6 avril. — Diagnostic bactériol. Sérum, Lœffler long et moyen.

Agar. Lœffler-cocci.

Luette, piliers postérieurs, amygdales et pharynx envahis.

Adénopathie moyenne. Voix éteinte complètement. Température, 38°.

7 avril. — Détubé à 10 heures du matin. Température, 38°6.

L'enfant respire bien avec encore un léger tirage,

8 avril. — Apparition d'une légère teinte subictérique des téguments.

9 avril. — Les signes de l'ictère s'accroissent. Muqueuse sublinguale jaune. Température, 37°8.

10 avril. — Signes d'ictère très nets. Conjonctives jaunes, uniformément teintées. Peau subictérique plutôt.

Foie. — Déborde d'un travers de doigt environ, mais pas très douloureux à la pression. Un peu sensible seulement.

Rate. — Légèrement hypertrophiée.

Urines. — Pigments biliaires. Biliverdine surtout.

Pas d'albumine.

Diète lactée.

11 avril. — Foie un peu plus volumineux, un peu plus douloureux.

Déborde de deux travers de doigts.

Ictère un peu plus foncé. Aucune hémorrhagie.

Pouls. — Fort et rapide. 100 pulsations.

13 avril. — Enfant retiré du service par sa mère qui doit nous l'amener tous les trois jours.

20 avril. — Enfant vu à la consultation.

La coloration subictérique des téguments a entièrement disparu, sauf un peu de xanthelasma préputial.

Rien aux conjonctives.

Foie encore un peu volumineux et déborde encore les fausses côtes de un doigt et demi.

Léger amaigrissement de l'enfant.

Les urines donnent encore un anneau acajou et verdâtre avec l'acide azotique.

Etat général satisfaisant.

6 mai. — L'ictère a entièrement disparu.

Depuis l'enfant a pris la rougeole. Broncho-pneumonie suivie de mort au dixième jour de la maladie.

Nous n'avons pu faire la nécropsie de l'enfant.

PATHOGÉNIE

L'apparition de l'ictère au cours de la diphtérie pour si rare qu'elle soit doit être cependant envisagée au point de vue de son étiologie. Y a-t-il simple coïncidence entre deux faits contemporains ou devons-nous admettre au contraire une relation de cause à effet entre eux. Il nous paraît légitime de nous arrêter à cette dernière hypothèse en admettant que dans certains cas exceptionnels la diphtérie porte son action en quelque sorte élective sur l'organe biliaire qui est le plus habituellement respecté.

Et tout d'abord, se pose le problème suivant : la diphtérie agit-elle par sa toxine seule ou bien à la fois par son bacille et sa toxine pour intéresser les organes.

Plus simplement, devons-nous nous rallier à l'ancienne théorie de l'extériorité du bacille à la surface de la fausse membrane, c'est-à-dire en dehors de l'organisme, ou devons-nous au contraire admettre la généralisation possible du bacille de Loeffler.

A ce sujet, M. Bourges dit expressément : « il n'y a qu'une seule lésion produite par le bacille, c'est la fausse membrane. « Les lésions produites par le poison diphtérique sont bien plus nombreuses, car elles peuvent frapper tout l'organisme.

Ailleurs, M. Bouloche s'exprime encore ainsi : « Dans cette fausse membrane, on y trouve de nombreux microbes; à côté de streptocoques et de cocci dont le rôle dans la production des fausses membranes n'est pas encore absolument bien déterminé, on peut constater sur des coupes la présence de bacilles diphtériques. Ils siègent presque exclusivement dans la partie superficielle de la fausse membrane et sont séparés de la muqueuse par une couche de fibrine plus ou moins épaisse; ils y sont réunis en amas. Jamais ils ne pénètrent dans les couches profondes de la muqueuse; jamais on ne les voit dans l'intérieur des vaisseaux. Leur présence est constante dans tous les cas de diphtérie vraie.

Voilà, comment s'exprimaient, il y a peu de temps encore, les auteurs classiques.

Dans ces derniers temps, des travaux ont paru sur la question de la présence du bacille diphtérique dans les organes et nous devons citer particulièrement les travaux de Frosh et de Kutscher en Allemagne, de MM. Richardière, Barbier et Tollenner en France, et Cuœghi, Constantini en Italie et plus récemment encore les derniers travaux de M. Métin à l'Institut Pasteur.

Les recherches de Frosh embrassent quinze cas de

diphthérie vraie, confirmés par le diagnostic bactériologique dans cinq de ces cas, on n'a pu réussir à trouver de bacille diphthérique dans le sang et dans les organes internes.

Frosh donne ainsi la technique de sa méthode : « Immédiatement après l'autopsie qui avait lieu dans les délais réglementaires, on recueillait dans des tubes stérilisés de 5 à 7 centimètres cubes de sang pris dans les cœurs droit et gauche. Pour les organes internes, après les avoir examinés d'une manière générale, on découpait des morceaux de la rate, des reins, des poumons, du foie et du cerveau ; on prenait aussi des ganglions lymphatiques. Après les avoir lavés à fond dans un jet d'eau pour enlever le sang et les autres impuretés, on les plongeait pendant quelque temps dans une solution de sublimé ; on les lavait alors à l'alcool que l'on laissait ensuite évaporer.

Par une série de coupes perpendiculaires, faites avec des scalpels stérilisés, que je changeais chaque fois, je mettais à nu dans chaque organe de nombreux endroits et je râclais autant de parenchyme qu'il était possible d'en enlever avec le tranchant du scalpel, j'étais chaque fois une couche très mince de l'organe râclé, sur toute la surface d'un bol rempli d'agar de sorte que pour chaque organe, j'avais une grande quantité de bols contenant des particules prises en divers points de cet organe. On mettait alors tous les bols à l'étuve pendant une ou deux journées. Les ganglions lymphatiques du

cou ainsi que les ganglions bronchiques sont disséqués et divisés en deux parties ; à l'aide d'une spatule en platine, on faisait des plaques de chacune de ces moitiés. Le sang provenant du cœur ainsi que les exsudats furent également étalés sur des plaques.

Les bacilles diphtériques se développèrent sur l'agar ensemencé du sang et de l'exsudat des organes avec une grande exubérance.

De cette façon, dans les dix cas dont nous avons parlé, on constate la présence d'une quantité plus ou moins grande de bacilles diphtériques dans le cerveau, les poumons, le foie, la rate et les ganglions lymphatiques du cou et des bronches, ainsi que dans le sang du cœur et dans l'exsudat pleuro-péricardique ; dans quelques cas, ils étaient régulièrement partagés dans tous les organes ; dans d'autres cas, ils se trouvaient surtout dans certains organes comme le foie, la rate et les reins. Le foie donnait le moins de culture, les foyers pneumonique, la rate et les ganglions lymphatiques en donnaient un grand nombre.

« Je termine en disant que très souvent les bacilles diphtériques pénètrent dans les organes internes.

Kutscher a fait également des recherches sur les organes de dix enfants chez lesquels on avait fait le diagnostic de diphtérie. Il a employé le procédé de Frosh, puis il a pu déceler à l'aide de la méthode des coupes colorées, par une modification de la méthode de Gram, les bacilles diphtériques dans le parenchyme des divers organes.

Dans les coupes préparées de cette façon, les bacilles diphtériques se présentaient sous forme de bâtonnets et de couleur bleu foncé sur un fond presque décoloré où les noyaux des cellules conservaient encore une légère coloration brun-rougeâtre.

Dans sa thèse faite sous l'inspiration de MM. Richardièrre et Barbier au sujet de la présence du bacille diphtérique dans les organes, M. Cocurar, après avoir fait une revue générale de la question, donne trente observations suivies d'autopsie complète et de culture des parenchymes des divers organes et conclut ainsi :

« Le bacille diphtérique ne se trouve pas seulement au niveau de la fausse membrane, on le trouve également dans le sang et dans les divers organes internes : trachée, bronches, poumons, foie, reins, bulbe et protubérance. »

« La fausse membrane n'est donc pas toute la maladie et on ne saurait considérer l'angine comme le miroir de la diphtérie.

D'autre part, nous avons vu également que Popesco dans ses expériences sur la diphtérie aviaire a pu déceler à plusieurs reprises la présence du bacille diphtérique dans le sang du foie.

Nous-mêmes, dans plusieurs autopsies faites de concert avec M. Tollemmer, chef du laboratoire Bretonneau, avons presque constamment trouvé les tubes de bouillon ensemencés avec de petits cubes prélevés avec la plus rigoureuse asepsie au milieu des parenchymes organi-

ques et mis à l'étuve, donner naissance à de nombreuses cultures de bacilles virulents.

Pourtant, nous devons faire remarquer que dans nos expériences sur les lapins que nous avons relatées ci-dessus, nous n'avons que rarement pu déceler sur les coupes, la présence des bacilles diphtériques. Nous devons ajouter toutefois que nous n'avons pas pratiqué cette dernière recherche avec toute la rigueur désirable.

D'autre part, M. Cuoghi Constantini a expérimenté sur des lapins et des cobayes. Avec des cultures pures de bacille diphtérique, il n'a jamais eu de septicémie diphtérique.

Dans les expériences où il a associé à l'infection diphtérique, l'infection streptococcique ou staphylococcique, le bacille de Loeffler a pu se généraliser dans les organes et il a été possible d'y constater sa présence.

M. Métin, dans les Annales de l'Institut Pasteur, fait connaître également le résultat de ses recherches qui aboutissent aux mêmes conclusions : à la suite de nombreuses observations où l'inoculation de bacille diphtérique pur, n'a donné aucun résultat, il publie quatre cas où cette inoculation faite avec du Loeffler, du streptocoque et du staphylocoque a permis de constater la présence du bacille diphtérique dans tous les organes.

Ainsi donc, de ces divers travaux, il appert que dans certaines circonstances déterminées, le bacille de Loeffler peut se généraliser dans tous les organes et agir alors

par sa présence directe aussi bien que par la toxine qu'il sécrète, pour adultérer les organes.

Dans nos expériences, nous avons voulu, dans le but de pouvoir formuler une hypothèse sur la pathogénie de l'ictère, rechercher quel était l'état microbien du foie et nous avons ponctionné l'organe biliaire de lapins inoculés immédiatement après les avoir sacrifiés ou après leur mort afin d'éviter la possibilité d'une pullulation post-mortem.

1° *Sang du foie.*

Après avoir stérilisé la surface convexe du lobe droit du foie, à l'aide d'une pointe de feu, nous faisons une piqûre avec la seringue de Pravaz de 2 grammes munie d'une longue aiguille. En aspirant lentement, on retire en général 1 ou 2 centimètres cubes de sang.

Deux fois, nous avons trouvé du bacille de Loeffler absolument net, avec quelques staphylocoques.

Dans deux autres cas, il y a eu erreur de technique et les tubes étaient envahis par le bacillus subtilis.

Les cultures de ce bacille de Loeffler inoculées à un cobaye donnaient la réaction caractéristique (œdème résistant au point d'inoculation et dans un cas en particulier, elles furent assez virulentes pour amener la mort d'un cobaye en trois jours.

2° *Bile*

On sait qu'à l'état normal la bile est aseptique et qu'on

ne trouve de microbes que dans la portion du cholédoque voisine de l'intestin.

La qualité du liquide excrété, sa vitesse d'écoulement la vitalité de la muqueuse des voies biliaires suffisent à entraver le développement des microbes intestinaux d'une virulence faible.

Dans les autopsies de lapin que nous avons pratiquées nous avons retiré aseptiquement la bile et nous l'avons largementensemencée.

Dans dix cas, les tubes furent absolument stériles.

Dans deux cas, au contraire, expérience VII et expérience XII, nous avons trouvé dans l'ensemencement un bacille analogue à première vue au Loeffler, mais de morphologie un peu différente : il est plus gros, plus déformé, se décolore par la méthode de Gram, et nous l'avons identifié au *bacterium coli* commune.

En effet, sur gélatine, celle-ci n'était jamais liquéfiée et il se produisait des colonies blanches, épaisses, à bords déchiquetés.

Dans le bouillon, on pouvait constater qu'il était troublé, recouvert d'une pellicule irisée et dégageant une odeur ammoniacale caractéristique.

Sur pomme de terre, il donnait naissance à des colonies blanches, puis jaune clair, couleur de paille ; puis, au bout de cinq ou six jours, les colonies devinrent jaune foncé, puis brunes, et enfin couleur bistre. Dès lors, l'identification du *bacterium coli* commune était complètement établie.

Aussi bien de l'ensemble de tous ces travaux, il n'est pas très facile de dégager une pathogénie possible de l'ictère au cours de la diphtérie.

Pourtant, en analysant les observations que nous avons reproduites plus haut, il nous faut remarquer déjà que dans les trois cas nous avons eu affaire à un ictère vrai orthopigmentaire, caractérisé par une coloration jaune de la peau et la présence de pigments biliaires normaux dans les urines. Dans l'observation numéro 2, il est vrai, il existait, à un certain moment, de l'urobiline dans les urines du malade, ainsi qu'en fait foi l'observation que nous n'avons pu contrôler, mais nous devons remarquer qu'il s'agit dans ce cas d'un adulte, avouant s'adonner depuis longtemps aux excès alcooliques, et ayant par conséquent surmené son foie, il est donc légitime d'attribuer la présence de l'urobiline, pigment de la cellule hépatique malade, au poison alcool qui a amené la dégénérescence de la cellule hépatique ; si la toxine diphtérique est en cause pour avoir contribué à désorganiser le foie, elle n'a en tout cas joué que le rôle d'adjuvant.

Par conséquent, cet ictère vrai, biliphéique, est dû à un gêne plus ou moins considérable dans l'écoulement de la bile, d'où résorption des pigments biliaires. Cette gêne peut provenir de modifications dans la composition chimique de la bile ou dans les conditions mécaniques de l'excrétion de la bile.

L'obstacle peut porter sur les canaux biliaires et il y

a ictère par rétention ; l'obstacle peut également siéger au niveau du lobule : c'est la tuméfaction des cellules hépatiques qui obstrue la lumière des capillaires intra-lobulaires. Enfin, il peut s'agir quelquefois d'une simple diminution de pression sur les conduits excréteurs du foie. La pression de la sécrétion de la bile en faible ; elle ne dépasse pas, chez les différents animaux et chez l'homme, 15 à 25 millimètres de mercure, c'est-à-dire qu'un obstacle léger ou même incomplet suffit à amener la résorption biliaire.

Si la bile est sécrétée en quantité trop considérable (ictère polycholique), si surtout elle contient une quantité exagérée de pigments qui l'épaississent et ne lui permettent qu'un écoulement difficile (ictère pleiochromique), l'écoulement de la bile par les voies normales se fera dans de mauvaises conditions et l'ictère apparaîtra.

Ces ictères polycholiques et pléiochromiques dépendent de la cellule hépatique viciée dans sa fonction, soit par une maladie infectieuse, soit par des causes chimiques.

Plusieurs théories susceptibles d'expliquer par analogie avec d'autres maladies infectieuses, la présence de l'ictère au cours de la diphtérie, sont ici en présence.

I. — L'ictère est dû à des modifications dans la composition de la bile, dues à l'action particulière de la toxine diphtérique sur les globules rouges, les détrui-

sant, et cette destruction énergique produirait des troubles dans la composition de la bile et provoquerait l'apparition de pigments biliaires dans les urines et dans le sérum.

Cette théorie, très hypothétique, en tout cas fort discutable pour expliquer l'apparition de l'ictère dans d'autres maladies, n'est pas à envisager ici, aucun fait ne prouvant cette action élective de la toxine diphtérique sur les globules rouges. Quinquand a seulement montré que le nombre des globules rouges diminuait tandis que celui des globules blancs augmentait. Il a montré également que le pouvoir absorbant des globules rouges pour l'oxygène était bien diminué.

II. — L'ictère est dû à l'infection du foie.

Le microbe ou sa toxine frappent la cellule hépatique qui, malade, produit une bile moins fluide, d'où encombrement des réseaux intra-lobulaires; résorption de la bile et production de l'ictère. Cette deuxième théorie semble applicable à l'observation (II) concernant un homme adulte chez lequel une hépatite alcoolique ancienne a déjà amené une adultération notable de la cellule hépatique et a créé un *locus minoris resistantie* pour le microbe de Loeffler.

III. — L'ictère est dû à l'inflammation des canaux biliaires.

Suivant les auteurs, l'inflammation peut porter sur

les grands canaux biliaires ou bien sur les dernières ramifications.

L'ictère peut tenir à la propagation aux canaux biliaires d'un catarrhe du duodénum. En effet, il n'est pas illogique de penser que dans nos trois cas, l'ictère a été dû simplement à une angiocholite catarrhale consécutive à une infection coli-bacillaire d'origine intestinale.

Quatre voies sont possibles à l'infection biliaire, dit Dupré, l'artérielle, la veineuse porte, les lymphatiques et la biliaire.

« Les microbes peuvent bien être apportés accidentellement dans les canaux biliaires, mais ils sont chassés immédiatement.

« Au contraire, qu'une cause d'ordre pathologique général altère la composition chimique des humeurs glandulaires, modifie, pour parler le langage de l'ancienne école, la crase humorale (cachexie, mauvais état général, maladie infectieuse), qu'une cause d'ordre pathologique s'oppose au libre mouvement du liquide glandulaire et détermine la dilatation des canaux excréteurs, la stagnation des humeurs secrétées et la dystrophie des parois, alors il suffira de la plus légère occasion, du moindre hasard pour que les voies glandulaires contaminées offrent à la culture des microbes importés des conditions favorables de vie et de développement et ainsi se produira l'infection des canaux biliaires.

Cette dernière théorie nous paraît particulièrement satisfaisante pour expliquer l'apparition de l'ictère dans

les trois observations que nous avons rapportées. En effet, nous remarquons dans les trois cas, la présence d'un état gastro-intestinal accentué qui a précédé ou accompagné l'ictère ; nous pouvons donc admettre l'exaltation de virulence du coli-bacille qui pullule habituellement dans l'intestin malade, à la faveur de l'infection diphtérique surajoutée qui a permis au coli-bacille d'infecter les voies biliaires et de produire un ictère par rétention consécutif à une angiocholite catarrhale.

Cette hypothèse nous paraît d'autant plus séduisante que dans deux de nos expériences nous avons pu constater d'une manière évidente, la présence du coli-bacille dans le liquide biliaire et sa présence coïncidait justement avec une altération peu intense à la vérité des canaux biliaires et de la partie du duodénum avoisinante.

CONCLUSIONS

De notre travail, on nous permettra donc de dégager les conclusions suivantes :

1° Le foie est toujours intéressé dans les diphtéries toxiques.

2° L'adultération du foie est produite tantôt par la toxine diphtérique seule et à la fois par le bacille de Lœffler et par sa toxine.

3° Il résulte de l'expérimentation que :

Parmi les effets immédiats du poison diphtérique sur le foie, les lésions cellulaires dégénératives sont souvent très accusées. Parmi les effets éloignés, il faut surtout citer les troubles vaso-moteurs et la sclérose viscérale.

4° L'ictère est une complication rare de la diphtérie qui n'emprunte de gravité qu'en ce qu'il est l'indice d'une diphtérie habituellement maligne.

5° La cause probable de cet ictère par rétention en une angiocholite catarrhale consécutive à une infection biliaire d'origine intestinale.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
HUTINEL.

Vu : LE DOYEN,
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :
LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
GRÉARD.

BIBLIOGRAPHIE.

- GARNIER. — *Thèse*, Paris, 1880.
- BRICHETEAU. — *Recue de thérapeutique médico-chirurgicale*, 1862.
- MOIZARD, — *Thèse*, Paris, 1876.
- LIREDEY. — *Thèse*, Paris, 1877.
- TALAMON. — Société anatomique, 1878.
- LABADIE-LAGRAVE. — *Thèse*, Paris, 1880.
- BINAUT. — *Thèse*, Paris, 85-86.
- ROGER. — *Thèse*, Paris 87-88.
- ORMEROD. — *In the Lancet*, 1861.
- OERTEL. — Die pathogenèse d. apid, dipt. Leipzick, 1887.
- DUBIEF et BRUHL. — Société Biologie, 1891.
- OERTEL. — *Centralblatt f. Bact.*, 1891.
- BELFANTI. — *Lo sperimentale*, 1891.
- ROUX et YERSIN. — *Annales Institut Pasteur*, 1892.
- OUCHINSKY. — Recherches sur les poisons de la diphtérie
Archives de médecine expérimentale.
- CORNIL et BABÈS. — *Archives de médecine expérimentale*.
- EURIQUEZ et HALLION. — Soc. Biologie, 1894.
- COURMON et DOYEN. — *Ibidem*.
- CORNIL et MÉGUIN. — *Journal de l'anatomie*.
- POPESCO. — *Thèse*, Bucarest, 1891.
- BOURGE. — La diphtérie, vol, Charcot, Debove.

- BOULLOCHE. — Manuel Debove, Achard.
D'ESPINE et MARIGNAC. — (*Rev. médic. de la Suisse romande*, 1890.)
LYONNET. — *Lyon médical*, 1891.
MÉTIN. — *Annales de l'Institut Pasteur. Ueber der Wirkung der diphthérietoxine anf der zellkern*, 1894.
PRAG. — *Med. Wochenschr*, 1865.
BARBIER. — Société médicale des hôpitaux, 1897.
RICHARDIÈRE. — *ibid.* 1897-1898.
HENRY. — Contribution à l'étude des diphtéries associées. *Thèse*, Paris, 1898.
DUMAS. — Accidents septiques de la diphtérie, *Thèse*, 98.
COCURAT. — *Thèse*, Paris, 98-99.
BAYEUX. — *Thèse*, 1899, n°411.
TROSH. — *Zeitschrift fur hygiène und infection*, 1893.
KUTSCHER. — *Ibid.* 1894.

BUZANÇAIS (INDRE), IMPRIMERIE DEVERDUN ET JAGUIN.
